

## Feature 特集 アンチエイジングから骨代謝を考える

## 1. パノラマX線写真による骨粗鬆症スクリーニング法

## Screening for osteoporosis by panoramic radiographs

松本歯科大学歯学部歯科放射線学講座 /

同大学院歯学独立研究科硬組織疾患制御再建学講座臨床病態評価学教授 田口

明 Akira Taguchi

## I はじめに

日本の骨粗鬆症患者数は1,300万人に達すると試算されている。1987年の日本の大腿骨頸部骨折患者数は約5万人であったが、2012年には3倍強の約17万人に増加した。大腿骨頸部骨折のみの医療費は年間約8,000億円(2007年)と試算されている<sup>1)</sup>。未だ骨折は増加傾向にあるため、関連医療費も増加の一途にあると考えられる。寝たきりの原因の第4位が骨折であるが、骨折が怖いのはその死亡率の高さである。大腿骨骨折後5年生存率は約49%と報告されており、死亡率が高い<sup>2)</sup>。

一度骨折が起きた場合、更なる骨折のリスクは格段に高くなるため、最初の骨折を防ぐことが肝要になる。しかし骨折リスクの高い骨粗鬆症患者は骨折を起こすまで症状を有さないため、専門医を受診する機会ほとんどない。日本の骨粗鬆症検診率は約5%と低い<sup>3)</sup>。骨折前の骨

粗鬆症患者を十分にスクリーニングできてはいない。新しいスクリーニングの場として必要なのは、①骨を評価できるX線写真を日常撮影していること、および②専門医への紹介が行えることである。日常診療で歯や顎骨のX線写真を撮影し、専門医への紹介も行える歯科医院はこれらの条件を備えたスクリーニングの場となりうる。

## II 顎骨の海綿骨—指標となりうるか？

顎骨が他の骨と大きく異なるのは、歯の存在である。歯の周囲歯槽骨には咬合力が集中し、また歯に起因する炎症により周囲歯槽骨あるいは下顎骨の場合は基底骨の海綿骨も融解あるいは硬化を起こす。海綿骨の代謝は皮質骨よりも早い<sup>4)</sup>ため、スクリーニングの対象としては海綿骨を考えるべきであるが、局所の影響を受けるため、顎骨の場合は使いづらい。古くから歯科の口内法X線写真にMicrodensitometry (MD)法を応用して歯槽骨密度を測定する研究が盛んに行われ、全身の骨密度との相関が0.4~0.6と報告されている<sup>4)5)</sup>が、結局MD法による骨密度は皮質骨と海綿骨の骨密度の総和であり、特に皮質骨密度に大きく依存する。またこの手法の大きな問題点は、歯の

炎症の影響を受けていない領域を対象とする、および骨粗鬆症スクリーニングのためにわざわざアルミステップ等を付けて撮影することである。前者については選択バイアスを引き起こす可能性がある。また後者についてはX線撮影を行う際の被曝防護に関する「行為の正当化」の理念に反する。歯科のX線写真を用いて骨粗鬆症スクリーニングを行う場合は、①歯科疾患の診断のために撮影されたX線写真を利用すること、および②コンピュータ等の特殊な装置を用いない簡便な方法を用いることが肝要である。

顎骨の海綿骨の骨梁を評価し骨粗鬆症をスクリーニングする研究が見られる<sup>6)</sup>が、解析するには画像処理が必要となり、上記の骨粗鬆症スクリーニングの基本に反する。これに対してJonassonらは横断的および縦断的に、彼女らが策定した視覚的骨梁3分類(sparse, mixed, dense)と前腕骨の骨密度および全身の骨折リスクが関連を有することを最近報告した<sup>7)10)</sup>。この手法は確かに簡便であり有用な指標となりうると思われるが、われわれの追試ではスクリーニング能力について、感度、特異度共に有用な結果は得られなかった<sup>11)</sup>。特に大きな問題は視覚評価を行う際の観察者間再現性であり、これが極めて悪かった。

## Key Words

- パノラマX線写真
- 骨粗鬆症
- 骨折
- スクリーニング
- 医科歯科連携

## Ⅲ パノラマ X 線写真における皮質骨指標

歯科医院では口内法 X 線写真以外に、顎骨の総覧像(舌骨から中頭蓋底レベルまで)であるパノラマ X 線写真(図 1)が年間約 1 千万枚撮影されている。1982 年に Bras らは、パノラマ X 線写真の下顎角部の皮質骨厚みが腎性骨異栄養症患者の診断に有用であることを報告した<sup>12)</sup>。これを受けて米国の研究者らが同様の手法で骨粗鬆症スクリーニングを行おうとしたが失敗に終わった。この理由として、①下顎角部の皮質骨厚みは薄く測定誤差が多分に影響する、②下顎角部の明確な測定部位が示されていない、③パノラマ X 線写真による横方向の拡大率は一定でない、および④下顎角部には咬筋や内側翼突筋が付着するため咬合の影響を受けること、が挙げられた。

これらの欠点を解消するためわれわれは、パノラマ X 線写真の下顎骨のオトガイ孔下の皮質骨厚みを測定することを提唱し、閉経後骨粗鬆症患者のスクリーニングに有用であることを報告した<sup>13)</sup>。これ以降、現在までに多くの研究者が同部位の皮質骨厚みと骨粗鬆症との関連について報告を行っている。1999 年に Ledgerton らは同指標を mental index と命名し<sup>14)</sup>、以後世界中で用いられている。

われわれは厚みに加えて、皮質骨の形態変化を 3 つに分類し指標とした(図 2)。骨粗鬆症患者では皮質骨の内部のハバース管やフォルクマン管を中心に吸収が進むため、皮質骨内部には黒い線状吸収像が現れ、最

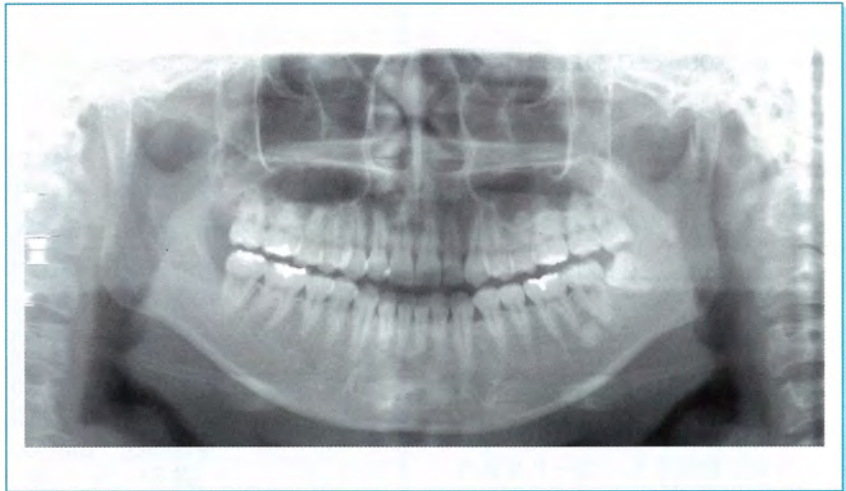


図 1 回転パノラマ断層 X 線写真(パノラマ X 線写真)

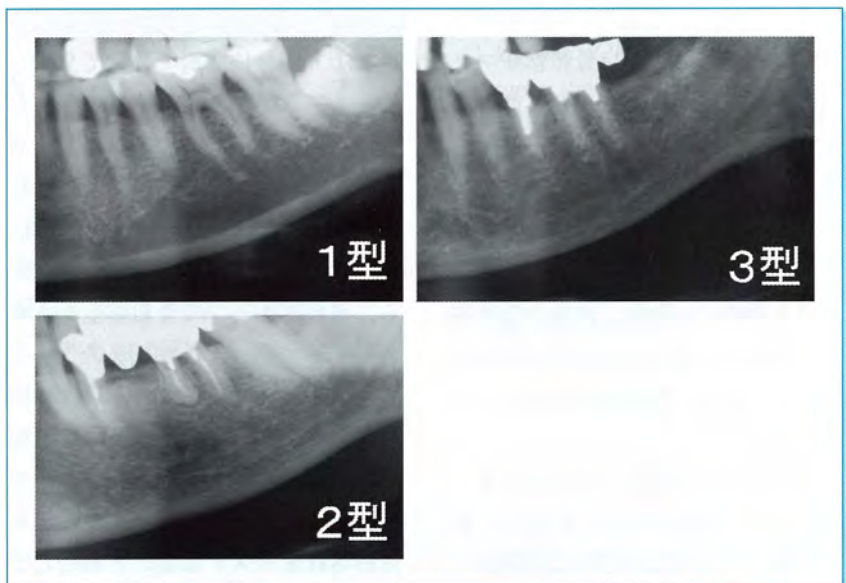


図 2 オトガイ孔より遠心、下顎角から前方で左右の悪い方を指標とする。画像は全て 58 歳の女性の写真。

- 1 型：両側皮質骨の内側表面がスムーズである。
- 2 型：皮質骨の内側表面は不規則となり、内側近傍の皮質骨内部に線状の吸収を認める。
- 3 型：皮質骨全体に渡り、高度な線状の吸収と皮質骨の断裂を認める。

終的には断裂を起こす。所謂、皮質骨の多孔化である。この進行過程を 3 つに分類したものである。

## Ⅳ 皮質骨指標と骨粗鬆症との関連

理論的にはパノラマ X 線写真におけるオトガイ孔下皮質骨の厚みお



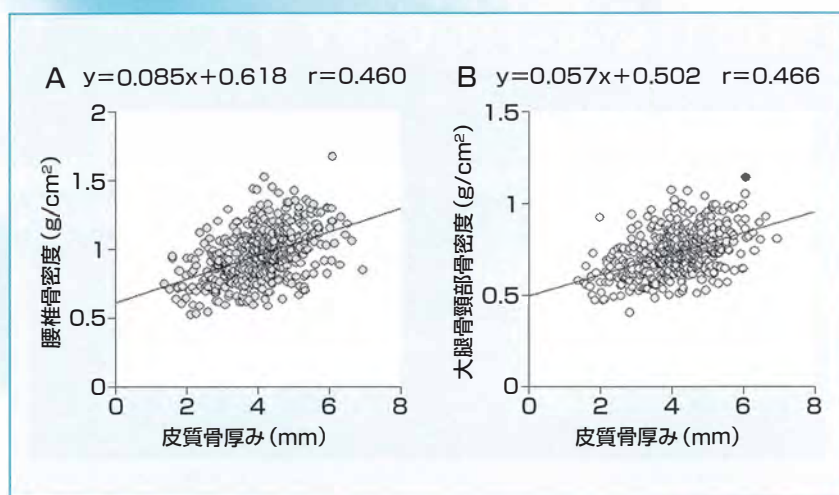


図3 パノラマX線写真上の下顎骨下縁皮質骨厚みと腰椎(A)および大腿骨頸部(B)骨密度との関係

および皮質骨形態分類は骨粗鬆症スクリーニングに用いることが可能と予想された。しかしながらこれは単に仮説であり、実証が必要であった。2000年の米国NIHによる骨粗鬆症の定義を考慮した場合、少なくとも皮質骨指標と①腰椎・大腿骨骨密度、②骨代謝マーカー、および③実際の骨折リスクとの関係は明らかにする必要はあった。

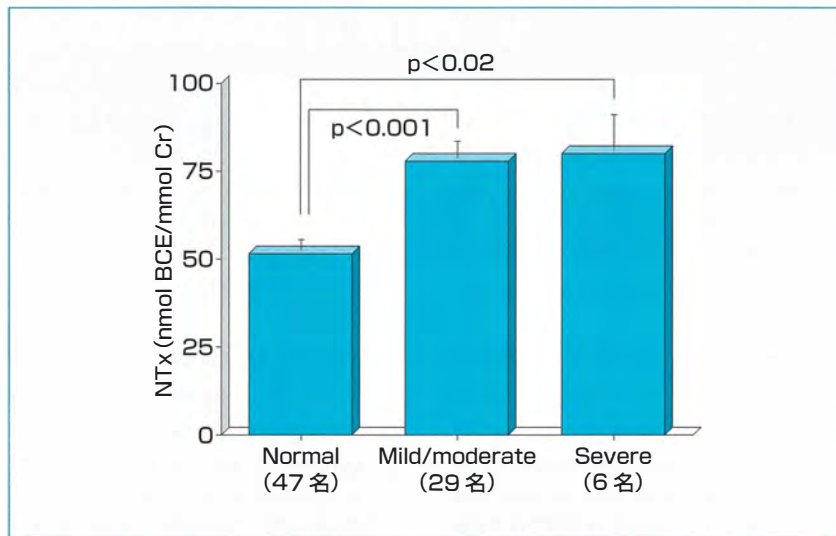
約500名の閉経後女性の左右オトガイ孔下皮質骨厚みの平均と二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)により測定された腰椎・大腿骨密度との関係を図に示す(図3)。単相関は0.45～0.50であり、超音波法による踵骨の骨密度とDXAによる腰椎・大腿骨骨密度との相関に近い<sup>15)</sup>。海外の報告でも皮質骨厚みと腰椎・大腿骨骨密度については同様の相関が報告されている<sup>16)</sup>。ただし単相関の場合は年齢や体格が見かけの相関を作り出している場合がある。そのためこの約500名の閉経後女性を厚

みにより四分位階層で分けて分析を行った。厚いグループを基準とした場合の骨粗鬆症を有する修正オッズ比は、やや厚いグループでは差はなかったが、やや薄いグループで3.0、薄いグループで8.0であったことから、薄いグループで骨粗鬆症を有するリスクは高いことが伺えた<sup>17)</sup>。この厚みについて、欧州23大学(医学、歯学、工学)による多施設大規模共同研究OSTEODENT projectでは3.0mm以下の場合、骨粗鬆症と診断されるリスクは高いと報告している<sup>18)</sup>。日本の場合はわれわれのデータを用いた場合、2.8mm以下が高リスク群である。皮質骨形態指標で同様の解析を行った場合、1型に比して2型で5倍、3型で20倍のリスクで骨粗鬆症と診断されることが判っている<sup>17)</sup>。

骨粗鬆症患者の場合、骨吸収に骨形成が追いつかなくなり骨量は減少する。特に閉経後骨粗鬆症の場合はそれが著明となる。骨吸収と骨形成

のバランス、即ち骨代謝回転を評価するには多くのマーカーが存在するが、われわれは皮質骨形態指標と尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTx：骨吸収マーカー)およびアルカリファスファターゼ(ALP：骨形成マーカー)との関連を評価した。結果として、1型に比して2、3型では著明に尿中NTxは上昇し、couplingでALPも上昇していた(図4)<sup>19)</sup>。Deguchiらは高齢者においても同様の知見を報告している<sup>20)</sup>。ただし皮質骨厚みとの関係は見られなかった。

骨粗鬆症性骨折との関係に関する報告は米国ワシントン州住民調査における症例対照研究が最初である<sup>21)</sup>。この調査では皮質骨厚みは非骨折者に比して骨折者では12%薄かった。皮質骨1型の被験者に比して2型の被験者が骨折を有する修正オッズ比は2.0、3型では8.0であり、3型を有する被験者では骨折リスクが高いことが伺えた。後ろ向きに1,003名の女性を24年間観察したJonassonらの検討では、骨折関連因子補正後も3型の皮質骨を有する女性は1型に比して約5倍の相対骨折リスクを有していた<sup>10)</sup>。一方、われわれが1,021名を対象に行った日本人における症例対照研究では、「実臨床の現場で骨粗鬆症と診断されるリスク」とは確かに皮質骨形態指標は関連を有したが、骨折(末梢骨が3分の2)との関連は見出せなかった<sup>22)</sup>。ただし無症状の椎体骨折のみを対象にした広島県の調査では、1型では椎体骨折者はいなかったにもかかわらず、2、3型では15.4%も見られたことから<sup>23)</sup>、椎体骨折に限った場



**図 4** 皮質骨形態指標 (normal : 1 型, mild/moderate : 2 型, severe : 3 型) と尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) との関係 (文献 19 の図より改変引用)

合は日本人では関連があるかもしれない。

## V スクリーニングの実態と診断支援システムの開発

皮質骨形態指標を用いたスクリーニングにおいて、広島県のパイロット調査ではスクリーニングした 95 % が骨量減少あるいは骨粗鬆症と診断された<sup>24)</sup>。これら無症状の被験者のうち、22 % は椎体骨折を有していた。同様に愛知県でも、スクリーニングされた歯科患者のうち 95 % が骨量減少あるいは骨粗鬆症と診断された<sup>25)</sup>。2007 年より現在まで、愛知県では医科、歯科および行政が連携を行い、パノラマ X 線写真による骨粗鬆症スクリーニングが続いており、300 名以上の歯科患者を医科へ紹介している。

一方われわれは 2003 年から、パノラマ X 線写真における皮質骨形態指標の自動判定システムの開発に取り組んできた<sup>26)</sup>。パノラマ X 線撮影装置はアナログから近年、デジタルへ急速に移行していたためである。われわれが提唱したシステムは企業において開発が進み、ついには一昨年に市場へ投入された。これにより、皮質骨形態指標の客観性が増したスクリーニングが可能になってきている。

## VI おわりに

パノラマ X 線写真は通常の臨床現場では大半が口腔顎顔面の疾患の診断にのみ用いられているのが現状である。この撮影では年間 400 億円の医療費が投入されているが、これが骨折リスクの高い患者のスクリー

ニングに利用されれば、医療費が有効に活用でき、国民の健康に寄与するものと思われる。パノラマ X 線写真では総頸動脈分岐部の石灰化も観察可能であり<sup>27)</sup>、石灰化を有する患者では骨粗鬆症のリスクが高いことを最近われわれは報告した<sup>28)</sup>。逆にパノラマ X 線写真で骨粗鬆症リスクが高いと判定される患者は血管内皮機能も低下している<sup>29)</sup>。骨粗鬆症のみならず今後、心臓血管病変のスクリーニングを視野に入れてのパノラマ X 線写真の活用も期待される。

## References

- 1) Hayashi Y : Economics of medication therapies for osteoporosis. Nihon Rinsho 67 : 1022-1026, 2009 (in Japanese)
- 2) Tsuboi M, Hasegawa Y, Suzuki S, et al : Mortality and mobility after hip fracture in Japan : a ten-year follow-up. J Bone Joint Surg Br 89 : 461-466, 2007
- 3) 山内広世 : 骨粗鬆症検診の実態 Osteoporos Jpn 21 : 60-61, 2013
- 4) Kribbs PJ, Chesnut CH 3rd, Ott SM, et al : Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. J Prosthet Dent 63 : 86-89, 1990
- 5) Southard KA, Southard TE, Schlechte JA, et al : The relationship between the density of the alveolar processes and that of postcranial bone. J Dent Res 79 : 964-969, 2000
- 6) Lee BD, White SC : Age and trabecular features of alveolar bone associated with osteoporosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 100 : 92-98, 2005
- 7) Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S : Estimation of skeletal bone



- mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **92** : 346-352, 2001
- 8) Jonasson G, Jonasson L, Kiliaridis S : Changes in the radiographic characteristics of the mandibular alveolar process in dentate women with varying bone mineral density : a 5-year prospective study. *Bone* **38** : 714-721, 2006
  - 9) Jonasson G, Alstad T, Vahedi F, et al : Trabecular pattern in the mandible as bone fracture predictor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **108** : e42-51, 2009
  - 10) Jonasson G, Sundh V, Hakeberg M, et al : Mandibular bone changes in 24 years and skeletal fracture prediction. *Clin Oral Investig* **17** : 565-572, 2013
  - 11) Taguchi A, Sugino N, Yamada S, et al : Diagnostic performance for identifying osteoporotic postmenopausal women without prevalent fractures by dental panoramic radiographs. *ASBMR annual meeting 2014 abstract book*, p177, 2014
  - 12) Bras J, van Ooij CP, Abraham-Inpijn L, et al : Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex : a diagnostic tool in metabolic bone loss. Part II. Renal osteodystrophy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **53** : 647-650, 1982
  - 13) 田口 明, 谷本啓二, 末井良和, 他 : 回転パノラマ X 線写真による閉経後骨粗鬆症診断の試み. *日骨形態誌* **4** : 113-118, 1994
  - 14) Ledgerton D, Horner K, Devlin H, et al : Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofac Radiol* **28** : 173-181, 1999
  - 15) Matsushita R, Yamamoto I, Takada M, et al : Comparison of various biochemical measurements with bone mineral densitometry and quantitative ultrasound for the assessment of vertebral fracture. *J Bone Miner Metab* **18** : 158-164, 2000
  - 16) Karayianni K, Horner K, Mitsea A, et al : Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS) : the OSTEODENT project. *Bone* **40** : 223-229, 2007
  - 17) Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Dis* **16** : 316-327, 2010
  - 18) Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, et al : Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs : the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **104** : 821-828, 2007
  - 19) Taguchi A, Sanada M, Krall E, et al : Relationship between dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* **18** : 1689-1694, 2003
  - 20) Deguchi T, Yoshihara A, Hanada N, et al : Relationship between mandibular inferior cortex and general bone metabolism in older adults. *Osteoporos Int* **19** : 935-940, 2008
  - 21) Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, et al : Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **90** : 518-524, 2000
  - 22) Yamada S, Uchida K, Iwamoto Y, et al : Panoramic radiography measurements, osteoporosis diagnoses and fractures in Japanese men and women. *Oral Dis*, in press
  - 23) 田口 明, 中元 崇, 大塚昌彦, 他 : パノラマ X 線写真による歯科診療所における骨粗鬆症スクリーニング. *日本歯科医師会雑誌* **57** : 13-20, 2005
  - 24) Taguchi A, Ohtsuka M, Nakamoto T, et al : Identification of postmenopausal women at risk of osteoporosis by trained general dental practitioners using panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol* **36** : 149-154, 2007
  - 25) 橋本雅範, 伊藤 章, 滝沢秀彦, 他 : パノラマ X 線写真による骨粗しょう症診療連携システムの構築. *日本歯科医師会雑誌* **60** : 626-633, 2007
  - 26) Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, et al : A computer-aided diagnosis system to screen for osteoporosis using dental panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol* **37** : 274-281, 2008
  - 27) Friedlander AH, Lande A : Panoramic radiographic identification of carotid arterial plaques. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **52** : 102-104, 1981
  - 28) Taguchi A, Iwamoto Y, Yamada S, et al : Association of carotid artery calcification detected on dental panoramic radiographs with a history of osteoporosis diagnosis without prevalent fractures. *J Radiol Radiat Ther* **1** : 1020 (open journal), 2013
  - 29) Taguchi A, Suei Y, Sanada M, et al : Detection of vascular disease risk in women by panoramic radiography. *J Dent Res* **82** : 838-843, 2003